

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

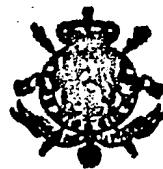
IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



ROYAUME DE BELGIQUE

642084



N° 642.084

Classification internationale :

b04 01 - A61K

Brevet mis en lecture le

3-7-1964

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES
ET DE L'ÉNERGIE

BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques et de l'Energie,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 3 janvier 1964 à 10 h 30
au greffe du Gouvernement provincial du Brabant;

ARRÊTE:

Article 1. — Il est délivré à la société UCB(UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE
BEDRIJVEN) S.A.,
4, chaussée de Charleroi à Saint-Gilles-les-Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux dérivés de la pipérazine,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Grande-Bretagne le 14 janvier 1963.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exhaustivité de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémento descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 3 juillet 1964.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

J. HAMELS.

1963 - Brevet de l'Etat

642084

14.22.0

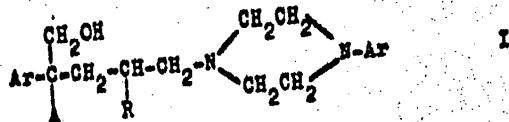
642084

MEMOIRE DESCRIPTIF
à l'appui d'une demande de
BREVET d'INVENTION
pour

Nouveaux dérivés de la pipérazine
déposée par la Société
UCB (UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN), S.A.
à Bruxelles

Convention unioniste: demande de brevet
déposée en Grande-Bretagne le 14 janvier 1963
sous n° 1600/63.

La présente invention concerne des dérivés nouveaux de la
pipérazine répondant à la formule générale:



dans laquelle

Ar représente un radical phényle substitué ou non,

A un atome d'hydrogène ou un radical phényle,

R un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

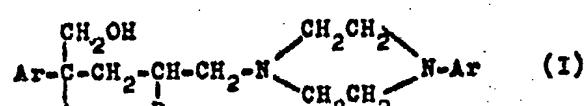
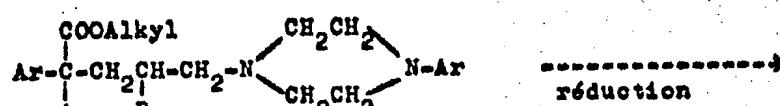
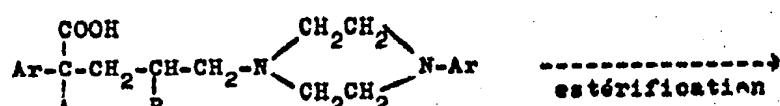
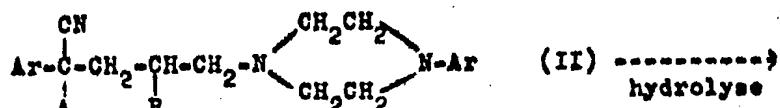
Elle se rapporte également aux sels d'acides minéraux ou
organiques de ces substances.

10 Selon l'invention, on prépare les produits de formule (I) en
appliquant l'une ou l'autre des deux méthodes suivantes:

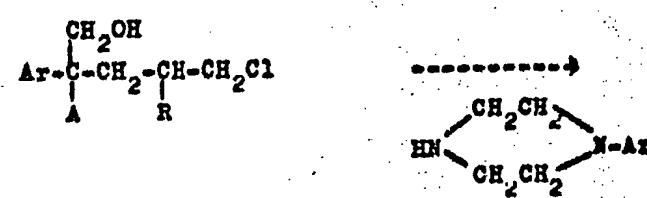
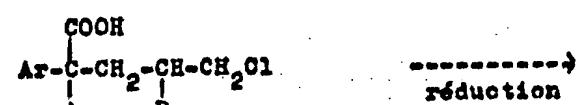
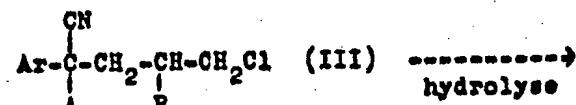
642084

- 2 -

1) On hydrolyse selon des méthodes connues le groupe nitrile d'une 1-(2-R-4-Ar-4-A-4-cyanobutyl)-4-Ar-pipérazine (II), l'acide carboxylique correspondant obtenu est ensuite soumis à une estérification au moyen d'un alcool aliphatique inférieur et l'ester formé est réduit selon des méthodes connues en le dérivé hydroxyméthylé correspondant de formule (I), selon les réactions:

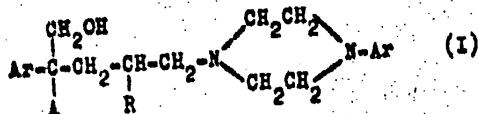


2) On hydrolyse selon des méthodes connues le groupe nitrile d'un 1-chloro-2-R-4-Ar-4-A-4-cyanobutane (III), l'acide carboxylique obtenu est soumis à une réduction selon des méthodes connues et l'alcool correspondant formé est condensé avec une 1-Ar-pipérazine selon les réactions:



20

- 3 -

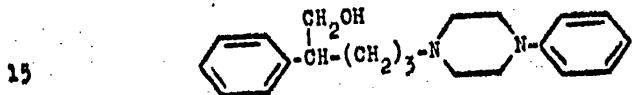


Dans les deux séries d'équations qui précèdent, les symboles Ar, A et R ont la signification déjà donnée et "Alkyl" représente un radical alkyle inférieur.

Les produits de l'invention possèdent une activité pharmacologique intéressante; ils permettent notamment de soigner les affections psychiatriques se situant entre les névroses et les psychoses. Ils sont nettement plus puissants que les tranquillisants tout en se distinguant des psychotropiques.

Les matières premières (II) et (III) utilisées pour la préparation des produits de l'invention sont obtenues selon les procédés décrits dans le brevet 630.635.

Exemple 1. Préparation de la 1-(4-phényl-5-hydroxypentyl)-4-phényl-pipérazine.

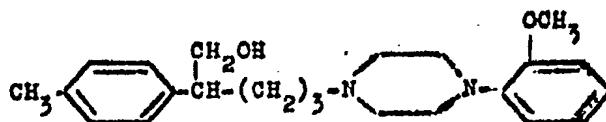


On prépare une solution aqueuse d'hydrolyse à partir de 10 ml d'eau et de 80 ml d'acide sulfurique de densité 1,83. On y ajoute, par portions et tout en agitant, 39,2 g de dichlorhydrate de 1-(4-phényl-4-cyano-butyl)-4-phényl-pipérazine. On chauffe ensuite le mélange à 120°C pendant 3 heures.

Au mélange chaud, on ajoute ensuite, goutte à goutte, 1 kg d'éthanol absolu en même temps qu'on chasse par distillation l'eau formée. Lorsque l'estérification est terminée, on refroidit le mélange, on l'alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium et on l'extrait avec 250 ml de benzène. On sèche l'extrait benzénique sur du carbonate de potassium. On chasse le benzène par distillation et on forme le dichlorhydrate par traitement avec une solution éthanolique d'acide chlorhydrique. Point de fusion du dichlorhydrate de 1-(4-phényl-4-carbéthoxybutyl)-4-phényl-pipérazine: 197-199°C.

On dissout ce dichlorhydrate dans de l'eau et on précipite la base libre en ajoutant 50 ml d'hydroxyde de sodium à 40%. On extrait au benzène, on sèche et on évapore à sec, puis on dissout le résidu dans 100 ml d'éther anhydre. On ajoute cette solution goutte à goutte, tout en agitant et en opérant en atmosphère d'azote, à une suspension de 1,5 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 125 ml d'éther anhydre. On chauffe ensuite à reflux pendant 6 heures. Après décomposition du complexe par addition successive de 1,5 ml d'eau, 1,25 ml d'hydroxyde de sodium à 20% et 4,5 ml d'eau et séparation de la phase éthérée, on sèche cette dernière et on chasse l'éther par évaporation. On recristallise le résidu solide dans de l'éther. On obtient ainsi 13,5 g de 1-(4-phényl-5-hydroxypentyl)-4-phényl-pipérazine fondant à 85-86°C.

15 Exemple 2. Préparation de la 1-(4-p-méthylphényl-5-hydroxypentyl)-4-o-méthoxyphényl-pipérazine.



On hydrolyse 45 g de 1-chloro-4-cyano-4-p-méthyl-phényl-butane par chauffage à 110°C pendant 3 heures avec une solution contenant 150 ml d'acide acétique glacial, 90 ml d'acide sulfurique concentré et 90 ml d'eau. On laisse ensuite refroidir, on verse le mélange de réaction sur de la glace, puis on extrait par de l'éther. Après évaporation du solvant, on distille le résidu sous vide. On obtient ainsi 36 g de 1-chlore-4-p-méthylphényl-4-carboxy-butane brut qui distille à 150-160°C/0,005 mm Hg. On le purifie en le dissolvant dans de l'hydroxyde de sodium 2N, en extrayant à l'éther, en filtrant la phase aqueuse sur du noir d'animal et en acidifiant avec de l'acide acétique. On obtient ainsi 28 g d'acide fondant à 75-76°C.

30 On transforme cet acide en l'alcool correspondant par réduction au moyen d'hydrure de lithium-aluminium en milieu éthéré comme décrit à l'exemple 1. On obtient ainsi 22 g de

642084

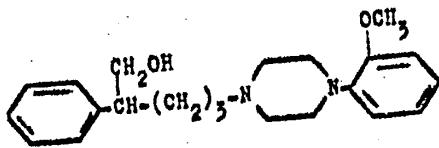
- 5 -

1-chloro-4-p-méthylphényl-5-hydroxy-pentane brut qui se décompose par distillation.

On chauffe à reflux pendant 5 heures les 22 g de 1-chloro-4-p-méthylphényl-5-hydroxy-pentane avec 17,6 g d'α-méthoxyphénylepipérazine, 10,1 g de triéthylamine et 125 ml de xylène anhydre. On sépare par filtration le chlorhydrate de triéthylamine et on extrait le filtrat avec de l'acide chlorhydrique dilué. On alcalinise ensuite la solution aqueuse acide avec de l'hydroxyde de sodium et on l'extract avec du benzène. On sèche l'extrait benzénique et on le concentre à secousses sous vide. Le résidu est transformé en dichlorhydrate en milieu éthétré et on le recristallise à partir d'acétone.

On obtient ainsi 22 g de dichlorhydrate de 1-(4-p-méthylphényl-5-hydroxypentyl)-4-α-méthoxyphénylepipérazine, fondant à 186-187°C.

Exemple 3. Préparation de la 1-(4-phényl-5-hydroxypentyl)-4-α-méthoxyphénylepipérazine.



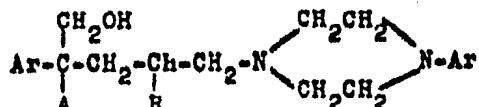
Ce composé est obtenu soit par la méthode de l'exemple 1 en partant de 1-(4-phényl-4-cyano-butyl)-4-α-méthoxyphénylepipérazine, soit par la méthode de l'exemple 2 en partant du 1-chloro-4-phényl-4-cyanobutane, que l'on transforme successivement en 1-chloro-4-phényl-4-carboxybutane et en 1-chloro-4-phényl-5-hydroxy-pentane, ce dernier étant condensé avec de la 1-α-méthoxyphénylepipérazine.

Point de fusion du dichlorhydrate (recristallisé à partir d'un mélange alcool-éther): 180°C.

642084

R e s u m é

1° Dérivés nouveaux de la pipérazine répondant à la formule générale:



dans laquelle Ar représente un radical phényle substitué ou non,
A un atome d'hydrogène ou un radical phényle,
R un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
ainsi que leurs sels d'acides minéraux ou organiques.

2° Procédé de préparation de dérivés nouveaux de la pipérazine répondant à la formule générale citée en 1°, caractérisé en ce qu'on hydrolyse le groupe nitrile d'une 1-(2-R-4-Ar-4-A-4-cyanobutyl)-4-Ar-pipérazine, en ce qu'on soumet ensuite l'acide carboxylique ainsi obtenu à une estérification au moyen d'un alcool aliphatique inférieur et en ce qu'on réduit l'ester ainsi formé en le dérivé hydroxyméthylé désiré.

3° Procédé de préparation de dérivés nouveaux de la pipérazine répondant à la formule générale citée en 1°, caractérisé en ce qu'on hydrolyse le groupe nitrile d'un 1-chloro-2-R-4-Ar-4-A-4-cyanobutane, en ce qu'on soumet l'acide carboxylique ainsi obtenu à une réduction et en ce qu'on condense l'alcool correspondant ainsi formé avec une 1-Ar-pipérazine pour obtenir le dérivé hydroxyméthylé désiré.

4° En tant que produits nouveaux:
- 1-(4-phényl-5-hydroxypentyl)-4-phényl-pipérazine,
- 1-(4-p-méthylphényle-5-hydroxypentyl)-4-O-méthoxyphényl-pipérazine,
- 1-(4-phényl-5-hydroxypentyl)-4-O-méthoxyphényl-pipérazine.

UCB (UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN), S.A.
par procuration:

Bruxelles, le 1 Janvier 1964

